

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/002331

International filing date: 05 March 2005 (05.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE
Number: 10 2004 013 527.4
Filing date: 19 March 2004 (19.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 19 May 2005 (19.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 10 2004 013 527.4

Anmeldetag: 19. März 2004

Anmelder/Inhaber: Bayer HealthCare AG, 51373 Leverkusen/DE

Bezeichnung: Parasitizide Mittel

IPC: A 01 N 43/90

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 23. Dezember 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Kehle

Parasitizide Mittel

Die vorliegende Erfindung betrifft Erzeugnisse enthaltend ein makrocyclisches Lacton und ein Amidin, die sich zur Bekämpfung von Parasiten, insbesondere Ektoparasiten bei Tieren eignen.

5 Makrocyclische Lactone sind vor allem in der Veterinärmedizin bekannt als Mittel, die sowohl hervorragende endoparasitizide Wirkung sowie in gewissen Grenzen auch ektoparasitizide Wirkung aufweisen.

Amidine, wie z.B. Amitraz oder Cymiazol sind ebenfalls bereits als Insektizide/Akarizide bekannt.

10 Beim Einsatz gegen Ektoparasiten haben die Wirkstoffe dieser beiden Stoffgruppen bei äußerlicher Anwendung jedoch gewisse Nachteile, wie nicht ausreichende Wirkung oder Nebenwirkungen. Wünschenswert wäre eine nahezu 100 %ige Wirkung bei möglichst niedriger Dosierung um Nebenwirkungen gering zu halten.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass bei kombinierter Anwendung von makrocyclischen Lactonen und Amidinen die ektoparasitizide Wirkung gegenüber den Monopräparaten in unerwarteter Weise gesteigert wird. Damit kann eine gute ektoparasitizide Wirkung mit niedrigen
15 Dosierungen erzielt werden. Darüberhinaus wird bei kombinierter Anwendung die Verträglichkeit deutlich verbessert.

Die Erfindung betrifft daher Erzeugnisse enthaltend ein makrocyclisches Lacton und ein Amidin.

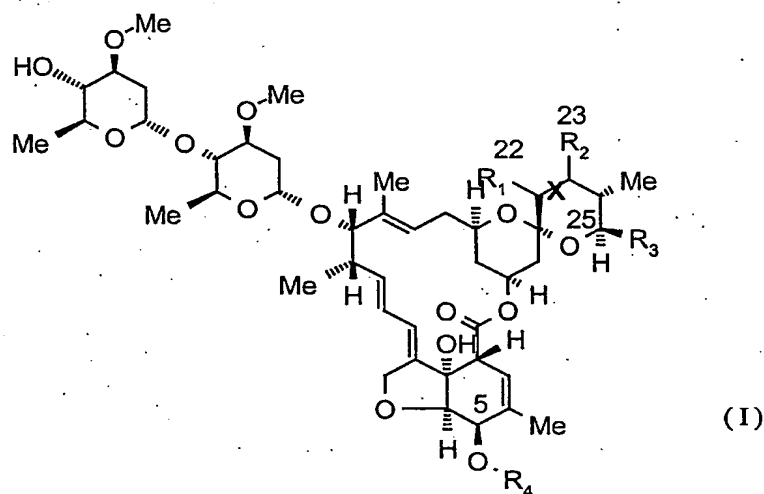
Makrocyclische Lactone im Sinne dieser Erfindung sind insbesondere Avermectine, 22,23-Dihydroavermectine B₁ (Ivermectine) oder Milbemycine.

20 Avermectine wurden aus dem Mikroorganismus *Streptomyces avermitilis* als mikrobielle Metabolite isoliert (US-Pat. 4 310 519) und können im wesentlichen als Gemisch, bestehend aus den acht Komponenten A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a} und B_{2b}, auftreten (I. Putter et al. Experientia 37 (1981) S. 963, Birkhäuser Verlag (Schweiz)). Daneben besitzen auch die synthetischen Derivate, insbesondere das 22,23-Dihydroavermectin B₁ (Ivermectin), Interesse (US-Pat. 4 199 569).
25 Milbemycin B-41 D konnte ebenso fermentativ aus *Streptomyces hygroscopicus* isoliert werden (vgl. "Milbemycin: Discovery and Development" I. Junya et al. Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. 45 (1993), S. 1-98; JP-Pat. 8 378 549; GB 1 390 336).

Der Einsatz von Avermectinen, 22,23 Dihydroavermectinen B₁ (Ivermectinen) und Milbemycinen aus der Klasse der makrocyclischen Lactone als Endoparasitizide ist lange bekannt und Gegenstand
30 zahlreicher Patentanmeldungen sowie Übersichtsartikel (z. B. Biologische Wirkungen in: "Ivermectin and Abamectin" W. C. Campbell, Ed., Springer Verlag, New York, N. Y., 1989; "Avermectins and

- Milbemycins Part II" H. G. Davies et al. Chem. Soc. Rev. 20 (1991) S. 271-339; Chemische Modifikationen in: G. Lukacs et al. (Eds.), Springer-Verlag, New York, (1990), Chapter 3; CydectinTM [Moxidectin und Derivate]: G. T. Carter et al. J. Chem. Soc. Chem. Commun. (1987), S. 402-404; EP 423 445-A1). Der Einsatz von Doramectin (Pfizer) als Endoparasitizid ist ebenso bekannt (vgl. 5 "Doramectin - a potent novel endectozide" A. C. Goudie et al. Vet. Parasitol. 49 (1993), S. 5-15).

Bei den Avermectinen handelt es sich um Stoffe oder Stoffgemische von makroliden Lactonen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

- 10 die Reste R^1 bis R^4 die in der nachfolgenden Tabelle 1 angegebene Bedeutung haben und X für eine Einfach- oder Doppelbindung zwischen der C_{22} - und C_{23} -Position ($-C_{22}R^1-X-C_{23}R^2-$) stehen kann.

Im Falle einer Doppelbindung befinden sich keine Substituenten (R^1 , R^2) an der C_{22} - und C_{23} -Position.

Tabelle 1

Makrocyclisches Lacton	$-C_{22}R^1-X-C_{23}R^2-$	R^3	R^4
Avermectin A _{1a}	-CH=CH-	-sec-Bu	-Me
Avermectin A _{1b}	-CH=CH-	-iso-Pr	-Me
Avermectin A _{2a}	-CH ₂ -CHOH-	-sec-Bu	-Me
Avermectin A _{2b}	-CH ₂ -CHOH-	-iso-Pr	-Me
Avermectin B _{1a}	-CH=CH-	-sec-Bu	-H
Avermectin B _{1b}	-CH=CH-	-iso-Pr	-H

Makrocyclisches Lacton	$-C_{22}R^1-X-C_{23}R^2-$	R^3	R^4
Avermectin B _{2a}	$-CH_2-CHOH-$	-sec-Bu	-H
Avermectin B _{2b}	$-CH_2-CHOH-$	-iso-Pr	-H
22,23-Dihydroavermectin B _{1a}	$-CH_2-CH_2-$	-sec-Bu	-H
22,23-Dihydroavermectin B _{1b}	$-CH_2-CH_2-$	-iso-Pr	-H
Doramectin	$-CH=CH-$	-Chx	-H

22,23-Dihydroavermectin B₁ steht für Ivermectin B₁;

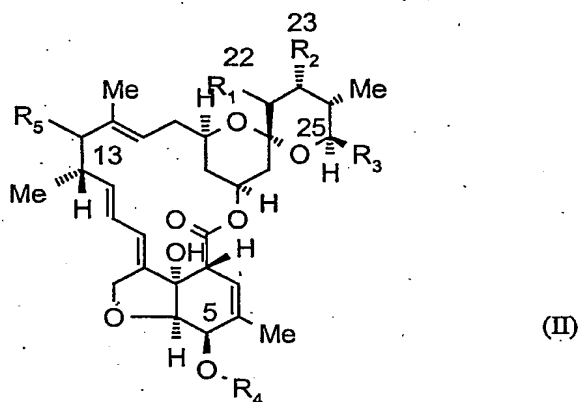
sec-Bu = sekundär Butyl; iso-Pr = Isopropyl; Chx = Cyclohexyl; -Me = Methyl

5 Die Avermectine und 22,23-Dihydroavermectine B₁ (Ivermectine) der allgemeinen Formel (I) werden in der Regel als Gemische eingesetzt. Von besonderem Interesse ist hierbei das Produkt Abamectin, das im wesentlichen die Avermectine B₁ enthält, und deren Hydrierungsprodukte die 22,23-Dihydroavermectine B₁ (Ivermectin).

10 Die mit "b" bezeichneten Verbindungen der makrocyclischen Lactone, die in der C₂₅-Position einen iso-Propylrest besitzen, müssen nicht notwendiger Weise von den "a" Verbindungen, welche eine sec-Butylgruppe in der C₂₅-Position haben, getrennt werden. Es wird generell das Gemisch beider Substanzen, bestehend aus > 80 % m/m sec-Butylderivat (B_{1a}) und < 20 % m/m iso-Propylderivat (B_{1b}) isoliert, und kann erfindungsgemäß verwendet werden. Zudem können bei den Stereoisomeren die Substituenten in der C₁₃- und C₂₃-Position sowohl α - als auch β -ständig am Ringsystem angeordnet sein, d. h. sich oberhalb oder unterhalb der Molekülebene befinden. In
15 jedem Fall werden alle Stereoisomeren erfindungsgemäß berücksichtigt.

Die Milbemycine haben die gleiche makrolide Ringstruktur wie Avermectine oder 22,23-Dihydroavermectine B₁ (Ivermectine), tragen aber keinen Substituenten (d.h. fehlendes Oleandrose Disaccharidfragment) in Position 13 (R^5 = Wasserstoff).

20 Beispielhaft seien als Milbemycine aus der Klasse der macrocyclischen Lactone die Verbindungen mit der allgemeinen Formel (II) genannt



in welcher

die Reste R^1 bis R^5 die in der nachfolgenden Tabelle 2 angegebene Bedeutung haben:

Tabelle 2

Makrocyclisches Lacton	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5
Milbemycin B41 D	-H	-H	-iso-Pr	-H	-H
Nemadectin	-H	-OH		-H	-H
Moxidectin	-H	=N-O-Me		-H	-H

5

iso-Pr = Isopropyl

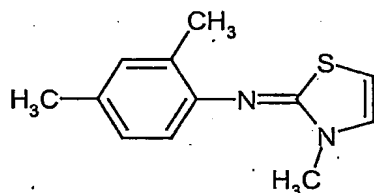
Von den Verbindungen der Formeln (I) und (II) sind erfindungsgemäß die nachfolgenden makrocyclischen Lactone von besonderem Interesse:

- 10
- Avermectin B_{1a}/B_{1b} (bzw. Abamectin)
 - 22,23-Dihydroavermectin B_{1a}/B_{1b} (bzw. Ivermectin B_{1a}/B_{1b})
 - Doramectin
 - Moxidectin

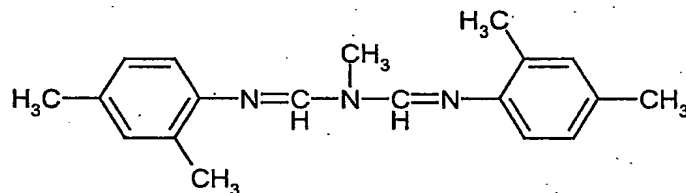
Als Abamectin wird in der Literatur eine 4:1-Mischung von Avermectin B_{1a} und Avermectin B_{1b} bezeichnet. Abamectin wird erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugt eingesetzt.

Als Amidine im Sinne dieser Erfindung werden Amidin-Verbindungen verstanden, die eine arthropodizide Wirkung haben. Es handelt sich um eine dem Fachmann gut bekannte Klasse. Typische

5 Amidine sind Cymiazol



und Amitraz:



10 Soweit anwendbar werden im Sinne der Erfindung unter den Wirkstoffen auch deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Hydrate und Prodrugs verstanden.

Die erfindungsgemäßen Mittel eignen sich zur Bekämpfung von Parasiten, insbesondere Ektoparasiten wie Arthropoden, vorzugsweise Insekten und Spinnentieren, die in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien der Schädlinge sowie gegen resistente und normal sensible Arten der

15 Schädlinge wirksam.

Durch die Bekämpfung der tierischen Schädlinge sollen Krankheiten und deren Übertragung, Todesfälle und Leistungsminderungen (z.B. bei der Produktion von Fleisch, Milch, Häuten, Eiern) verhindert werden, so daß durch den Einsatz der Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist bzw. in bestimmten Gebieten erst möglich wird.

20 Zu den Schädlingen gehören:

Aus der Ordnung der Anoplura z.B. Haematopinus spp., Linognathus spp., Solenopotes spp.,

Aus der Ordnung der Diptera z.B. Haematobia spp.,

Aus der Ordnung der Metastigmata z.B. Hyalomma spp., Rhipicephalus spp., Boophilus spp., Amblyomma spp., Haemophysalis spp., Dermacentor spp., Ixodes spp., Argas spp., Ornithodoros spp., Otobius spp.;

5 Aus der Ordnung der Mesostigmata z.B. Dermanyssus spp., Ornithonyssus spp., Pneumonyssus spp.

Aus der Ordnung der Prostigmata z.B. Demodex spp..

Aus der Ordnung der Astigmata z.B. Psoroptes spp., Chorioptes spp., Otodectes spp., Sarcoptes spp., Notoedres spp., Knemidocoptes spp., Neoknemidocoptes spp.,

10 Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Erzeugnisse eingesetzt gegen Boophilus spp., insbesondere Boophilus microplus.

Zu den Haus- und Nutztieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Schafe, Ziegen, Pferde, Schweine, Hunde, Katzen, Kamele, Wasserbüffel; Vögel wie z.B. Hühner.

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

Besonders bevorzugt ist die Anwendung bei Nutztieren, insbesondere Rindern.

15 Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

Die Anwendung der Wirkstoffe erfolgt direkt oder in Form von geeigneten Zubereitungen, und zwar üblicherweise durch äußerliche Applikation.

Die äußerliche Anwendung geschieht z.B. in Form des Tauchens (Dip), Sprühens (Spray), Badens, Waschens, Aufgießens (pour-on and spot-on), Einreibens und des Einpuderns.

20 Geeignete Zubereitungen sind:

Lösungen, beispielsweise Lösungen zum Gebrauch auf der Haut oder in Körperhöhlen, Aufgußformulierungen, Gele;

Emulsionen und Suspensionen, halbfeste Zubereitungen;

Feste Zubereitungen wie z. B. Pulver, Premixe oder Konzentrate, Granulate.

25 Lösungen zum Gebrauch auf der Haut werden aufgeträufelt, aufgestrichen, eingerieben, aufgespritzt, aufgesprüht oder durch Tauchen (Dippen, Baden oder Waschen) aufgebracht. Diese Lösungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst wird

und eventuell Zusätze wie Lösungsvermittler, Säuren, Basen, Puffersalze, Antioxidantien, Konservierungsmittel zugefügt werden; auf steriles Arbeiten kann dabei verzichtet werden.

Als Lösungsmittel seien genannt: Physiologisch verträgliche Lösungsmittel wie Wasser, Alkohole wie Ethanol, Butanol, Benzylalkohol, Glycerin, Kohlenwasserstoffe, Propylenglykol, Polyethylenglykole, N-Methylpyrrolidon, sowie Gemische derselben.

Die Wirkstoffe lassen sich gegebenenfalls auch in physiologisch verträglichen pflanzlichen oder synthetischen Ölen, die pharmazeutisch geeignet sind, lösen.

Als Lösungsvermittler seien genannt: Lösungsmittel, die die Lösung des Wirkstoffs im Hauptlösungsmittel fördern oder sein Ausfallen verhindern. Beispiele sind Polyvinylpyrrolidon, polyoxyethyliertes Rhizinusöl, polyoxyethylierte Sorbitanester.

Konservierungsmittel sind: Benzylalkohol, Trichlorbutanol, p-Hydroxybenzoesäureester, n-Butanol.

Es kann vorteilhaft sein, bei der Herstellung Verdickungsmittel zuzufügen. Verdickungsmittel sind: Anorganische Verdickungsmittel wie Bentonite, kolloidale Kieselsäure, Aluminiummonostearat, organische Verdickungsmittel wie Cellulosederivate, Polyvinylalkohole und deren Copolymere, Acrylate und Metacrylate.

Gele werden auf die Haut aufgetragen oder aufgestrichen oder in Körperhöhlen eingebracht. Gele werden hergestellt, indem Lösungen, die wie oben beschrieben hergestellt worden sind, mit soviel Verdickungsmittel versetzt werden, dass eine klare Masse mit salbenartiger Konsistenz entsteht.

Als Verdickungsmittel werden die weiter oben angegebenen Verdickungsmittel eingesetzt.

Aufgieß-Formulierungen werden auf begrenzte Bereiche der Haut aufgegossen oder aufgespritzt, wobei der Wirkstoff entweder die Haut durchdringt und systemisch wirkt oder sich auf der Körperoberfläche verteilt.

Aufgieß-Formulierungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in geeigneten hautverträglichen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen gelöst, suspendiert oder emulgiert wird. Gegebenenfalls werden weitere Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, Haftmittel zugefügt.

Als Lösungsmittel seien genannt: Wasser, Alkanole wie Ethanol, Isopropanol, 2-Hexyldecanol, Octyldodecanol und Tetrahydrofurfurylalkohol, Glykole wie Glycerol, Propylenglykol, Polyethylenglykole, Polypropylenglykole, aromatische Alkohole wie Benzylalkohol, Phenylethanol, Phenoxyethanol, Ester wie Essigester, Butylacetat, Benzylbenzoat, Dibutyladipat,

- Dicaprylylcarbonat, Diethylhexylcarbonat, Propylencarbonat, Ether wie Dicaprylylether, Alkylenglykolalkylether wie Dipropylenglycolmonomethylether, Diethylenglykolmonoethylether, Ketone wie Aceton, Methylethylketon, Methylisobutylketon, aromatische und/oder aliphatische Kohlenwasserstoffe, pflanzliche oder synthetische fette Öle wie Erdnussöl, Olivenöl, Rapsöl, Sesamöl, Sojaöl, Sonnenblumenöl, Glycerylricinoleat, Mittelkettige Triglyceride, Propylenglykoldicaprylat/dicaprat, Propylenglykoldipelargonat und Propylenglykollaurat; andere Fettsäureester wie 2-Octyldodecylmyristat, Cetearylisononanoat, Cetearyl octanoat, Cetyl ethylhexanoat, Cococaprylat/caprat, Decylcocoat, Decyloleat, Ethyloleat, Isocetyl palmitat, Isopropylmyristat, Isopropyl palmitat, Isostearyl isostearat, Octyl palmitat, Octyl stearat, Oleylerucat; Silikonöle wie Cetyl dimethicon, Dimethicon und Simethicon; Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Glycerolformal, Glycofurol, 2-Pyrrolidon, N-Methylpyrrolidon, 2-Dimethyl-4-hydroxy-methylen-1,3-dioxolan, Dioctylcyclohexan.

Farbstoffe sind alle zur Anwendung am Tier zugelassenen Farbstoffe, die gelöst oder suspendiert sein können.

- 15 Resorptionsfördernde Stoffe sind z.B. DMSO, spreitende Öle wie Isopropylmyristat, Isopropyl palmitat, Dipropylenglykolpelargonat, Silikonöle, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

Antioxidantien sind Sulfite oder Metabisulfite wie Kaliummetabisulfat, Ascorbinsäure, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol.

- 20 Lichtschutzmittel sind z.B. Stoffe aus der Klasse der Benzophenone oder Novantisolsäure.

Haftmittel sind z.B. Cellulosederivate, Stärkederivate, Polyacrylate, natürliche Polymere wie Alginat, Gelatine.

Emulsionen sind entweder vom Typ Wasser in Öl oder vom Typ Öl in Wasser.

- 25 Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff entweder in der hydrophoben oder in der hydrophilen Phase löst und diese unter Zuhilfenahme geeigneter Emulgatoren und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, viskositätserhöhende Stoffe, mit dem Lösungsmittel der anderen Phase homogenisiert.

- 30 Als hydrophobe Phase (Öle) seien genannt: Paraffinöle, Silikonöle, natürliche Pflanzenöle wie Sesamöl, Mandelöl, Rizinusöl, synthetische Triglyceride wie Capryl/Caprinsäure-triglycerid, Triglyceridgemisch mit Pflanzenfettsäure der Kettenlänge C₈₋₁₂ oder anderen speziell ausge-

wählten natürlichen Fettsäuren, Partialglyceridgemische gesättigter oder ungesättigter eventuell auch hydroxylgruppenhaltiger Fettsäuren, Mono- und Diglyceride der C₈/C₁₀-Fettsäuren.

- 5 Fettsäureester wie Ethylstearat, Di-n-butyryl-adipat, Laurinsäurehexylester, Dipropylenglykol-pelargonat, Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C₁₆-C₁₈, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C₁₂-C₁₈, Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäure-decylester, Ethyloleat, Milchsäureethylester, wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbüzeldrüsenfett, Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, letzterem verwandte Ester-gemische u.a.

- 10 Fettalkohole wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearyl-alkohol, Oleylalkohol.

Fettsäuren wie z.B. Ölsäure und ihre Gemische.

Als hydrophile Phase seien genannt:

Wasser, Alkohole wie z.B. Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerol, Sorbitol und ihre Gemische.

- 15 Als Emulgatoren seien genannt: nichtionogene Tenside, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-monooleat, Sorbitanmonostearat, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykoether;

ampholytische Tenside wie Di-Na-N-lauryl-β-iminodipropionat oder Lecithin;

- 20 anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykoether-orthophosphorsäureester-monoethanolaminsalz;

kationaktive Tenside wie Cetyltrimethylammoniumchlorid.

Als weitere Hilfsstoffe seien genannt: Viskositätserhöhende und die Emulsion stabilisierende Stoffe wie Carboxymethylcellulose, Methylcellulose und andere Cellulose- und Stärke-Derivate, Polyacrylate, Alginate, Gelatine, Gummi-arabicum, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol,

- 25 Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid, Polyethylenglykole, Wachse, kolloidale Kieselsäure oder Gemische der aufgeführten Stoffe.

Suspensionen werden hergestellt, indem man den Wirkstoff in einer Trägerflüssigkeit gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie Netzmittel, Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Stabilisatoren, Antioxidantien Lichtschutzmittel suspendiert.

Als Trägerflüssigkeiten seien alle homogenen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische genannt.

Als Netzmittel (Dispergiermittel) seien die weiter oben angegebene Tenside genannt.

Als weitere Hilfsstoffe seien die weiter oben angegebenen genannt.

- 5 Halbfeste Zubereitungen unterscheiden sich von den oben beschriebenen Suspensionen und Emulsionen nur durch ihre höhere Viskosität.

Zur Herstellung fester Zubereitungen wird der Wirkstoff mit geeigneten Trägerstoffen gegebenfalls unter Zusatz von Hilfsstoffen vermischt und in die gewünschte Form gebracht.

10 Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Alle solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z.B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide, Kieselsäuren, Tonerden, gefälltes oder kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate.

Organische Stoffe sind z.B. Zucker-, Zellulose, Nahrungs- und Futtermittel wie Milchpulver, Tiermehle, Getreidemehle und -schrote, Stärken.

- 15 Hilfsstoffe sind Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Stabilisatoren, Farbstoffe, die bereits weiter oben aufgeführt worden sind.

Weitere geeignete Hilfsstoffe sind Schmier- und Gleitmittel wie z.B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Bentonite, zerfallsfördernde Substanzen wie Stärke oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Bindemittel wie z.B. Stärke, Gelatine oder lineares Polyvinylpyrrolidon sowie Trockenbindemittel wie mikrokristalline Cellulose.

- 20 Die Wirkstoffe können in den Zubereitungen auch in Kombination mit Synergisten oder mit weiteren Wirkstoffen vorliegen.

- 25 Anwendungsfertige Zubereitungen enthalten die Wirkstoffe jeweils in Konzentrationen von 10 ppm bis 25 % m/m; das makrocyclische Lacton wird bevorzugt in Konzentrationen von 0,01 bis 5 % m/m, besonders bevorzugt 0,1 bis 2 % m/m eingesetzt; das Amidin wird bevorzugt in Konzentrationen von 1 bis 20 % m/m, besonders bevorzugt 5 bis 15 % m/m eingesetzt.

Zubereitungen die vor Anwendung verdünnt werden, enthalten die Wirkstoffe jeweils in Konzentrationen von 0,5 bis 90 % m/m, bevorzugt von 5 bis 50 % m/m.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,01 bis 100 mg Wirkstoff je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, bevorzugte

übliche Tagesdosen liegen beim makrocyclischen Lacton im Bereich von 0,05 bis 5 mg/kg, besonders bevorzugt 0,1 bis 3 mg/kg; beim Amidin liegen übliche Tagesdosen bevorzugt im Bereich 1 bis 30 mg/kg, besonders bevorzugt bei 5 bis 15 mg/kg.

- 5 Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind pour-on- oder spot-on-Formulierungen. Solche Formulierungen enthalten das makrocyclische Lacton in Mengen von 0,01 bis 10 % m/m, bevorzugt 0,1 bis 1 % m/m.

Der Gehalt an Amidin liegt üblicherweise bei 0,5 bis 25 % m/m, bevorzugt bei 5 bis 15 % m/m.

Als Lösungsmittel für die pour-on oder spot-on Formulierungen eignen sich die oben genannten Lösungsmittel.

- 10 Bevorzugt sind hierbei Lösungsmittel, die über sehr gute Lösungseigenschaften für makrocyclische Laktone und Amidine verfügen wie Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, 2-Hexyldecanol, Octyldodecanol, Dibutyladipat, Mittelkettige Triglyceride, Propylenglykoldicaprylat/dicaprat, Propylenglykollaurat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Propylencarbonat, Dipropylenglycolmonomethylether, Diethylenglykolmonoethylether und Ketone.
- 15 Bevorzugt sind auch Lösungsmittel, die über gute Spreiteigenschaften verfügen, wie 2-Hexyldecanol, Octyldodecanol, 2-Octyldodecylmyristat, Cetearylisononanoat, Cetearyloctanoat, Cetylhexanoat, Coco-caprylat/caprat, Decylcocoat, Decyloleat, Ethyloleat, Isocetylpalmitat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isostearylisostearat, Octylpalmitat, Octylstearat, Oleylerucat, Mittelkettige Triglyceride, Propylenglykoldicaprylat/dicaprat, Dipropylenglycolmonomethylether,
- 20 Diethylenglykolmonoethylether, Cetyldimethicon, Dimethicon und Simethicon.

- Besonders bevorzugt sind hierbei Lösungsmittel, die über gute Löseeigenschaften für makrocyclische Laktone und Amidine und über gute Spreiteigenschaften verfügen, wie 2-Hexyldecanol, Octyldodecanol, Dibutyladipat, Dipropylenglycolmonomethylether, Diethylenglykolmonoethylether, Mittelkettige Triglyceride, Propylenglykoldicaprylat/dicaprat,
- 25 Propylenglykollaurat, Isopropylmyristat und Isopropylpalmitat.

Die Lösungsmittel können alleine oder auch in Kombination eingesetzt werden. Ihre Gesamtkonzentration liegt üblicherweise zwischen 10 und 98 % m/m, bevorzugt zwischen 30 und 95 % m/m.

- Die bevorzugten Spot-on- oder Pour-on-Formulierungen können darüber hinaus übliche
- 30 pharmazeutische Zusatz- und Hilfsmittel enthalten. Bevorzugt können zur Stabilisierung der

Wirkstoffe basisch reagierende Substanzen wie Ammoniak, Natriumhydroxid oder Triethanolamin zugesetzt werden.

- Spot-on- oder Pour-on-Formulierungen können auch als Emulsionskonzentrate formuliert werden. Hierbei sind die Wirkstoffe in erhöhter Konzentration in einem Lösungsmittel zusammen mit einem Dispergierhilfsmittel gelöst. Der Anwender gibt eine bestimmte Menge dieses Konzentrates in Wasser, worauf sich spontan oder nach Umschütteln eine Emulsion bildet. Als Lösungsmittel können die oben genannten Stoffe und als Dispergierhilfsmittel die ebenfalls oben genannten ionogenen und nicht-ionogenen Emulgatoren eingesetzt werden.

- Die Anwendung in Kombination bedeutet entweder, dass die Amidine und makrocyclischen Lactone getrennt oder zeitlich abgestuft angewendet werden können. In diesem Fall sind die Amidine und makrocyclischen Lactone jeweils als gesonderte Arzneimittel formuliert. Auch denkbar ist die gleichzeitige Anwendung; erfindungsgemäß ist es bevorzugt, dass Amidin und makrocyclisches Lacton gemeinsam in einem Mittel formuliert sind.

- Geeignete Beispiele für Formulierungen der erfindungsgemäß verwendbaren Wirkstoffkombination werden im folgenden angegeben, ohne damit die Erfindung in irgendeiner Weise zu begrenzen:

Beispiele

In den Beispielen sind die eingesetzten Mengen in Gramm pro 100 Milliliter fertiger Zubereitung angegeben.

Beispiel 1

0,5 g	Abamectin
10 g	Cymiazol
40 g	Mittelkettige Triglyceride (MKT, Miglyol 812)
40 g	Isopropylmyristat

- 5 MKT und Isopropylmyristat werden gemischt und auf ca. 50°C erwärmt. In der Mischung werden nacheinander Abamectin und Cymiazol gelöst. Es resultiert eine leicht trübe, gelbliche Lösung.

Beispiel 2

0,5 g	Abamectin
5 g	Cymiazol
43 g	Mittelkettige Triglyceride (MKT; Miglyol 812)
43 g	Isopropylmyristat

Herstellung s. Beispiel 1

Beispiel 3

0,5 g	Abamectin
10 g	Cymiazol
0,5 g	Triethanolamin
25 g	Isopropylmyristat
25 g	Isopropanol
25 g	Dünnflüssiges Paraffin

- 10 Abamectin, Triethanolamin und Cymiazol werden nacheinander in Isopropanol gelöst. Anschließend werden Isopropylmyristat und dünnflüssiges Paraffin zugegeben. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

Beispiel 4

0,5 g	Abamectin
5 g	Cymiazol
0,5 g	Triethanolamin
26 g	Isopropylmyristat
26 g	Isopropanol
26 g	Dünnflüssiges Paraffin

Herstellung s. Beispiel 3

Beispiel 5

0,5 g	Abamectin
10 g	Cymiazol
86 g	Dibutyladipat (Cetiol B)

Abamectin und Cymiazol werden nacheinander in Dibutyladipat unter Erwärmen auf 50°C gelöst.

- 5 Es entsteht eine gelbliche Lösung.

Beispiel 6

0,5 g	Abamectin
10 g	Cymiazol
82 g	Propylenglykollaurat (Lauroglycol FCC)

Abamectin und Cymiazol werden nacheinander in Propylenglykollaurat unter Erwärmen auf 50°C gelöst. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

10

Beispiel 7

0,5 g	Abamectin
10 g	Cymiazol
25 g	Isopropylpalmitat
25 g	Isopropanol
25 g	Dünnflüssiges Paraffin

Abamectin und Cymiazol werden nacheinander in Isopropanol gelöst. Anschließend werden Isopropylpalmitat und dünnflüssiges Paraffin zugegeben. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

Beispiel 8

0,5 g	Abamectin
10 g	Cymiazol
71 g	Isopropanol

Abamectin und Cymiazol werden nacheinander in Isopropanol gelöst. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

5

Beispiel 9

0,5 g	Abamectin
10 g	Cymiazol
0,5 g	Cysteamin
40 g	Isopropylpalmitat
40 g	Propylenglykollaurat

Abamectin, Cysteamin und Cymiazol werden nacheinander in Propylenglykollaurat unter Erwärmen auf 50°C gelöst. Anschließend wird Isopropylpalmitat zugegeben. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

10 **Beispiel 10**

0,5 g	Abamectin
10 g	Cymiazol
0,05 g	Butylhydroxytoluol (BHT)
40 g	Isopropylpalmitat
40 g	Propylenglykollaurat

Abamectin, BHT und Cymiazol werden nacheinander in der Mischung aus Isopropylpalmitat und Propylenglykollaurat unter Erwärmen auf 50°C gelöst. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

Beispiel 11

0,5 g	Abamectin
10 g	Cymiazol
40 g	Sojaöl
40 g	Isopropylpalmitat

Abamectin und Cymiazol werden nacheinander in der Mischung aus Sojaöl und Isopropylpalmitat unter Erwärmen auf 50°C gelöst. Es entsteht eine trübe, gelb-braune Lösung.

Beispiel 12

1,5 g	Abamectin
30 g	Cymiazol
10 g	PEG-35 Rizinusöl (Cremophor EL)
56 g	Propylenglykollaurat (Lauroglycol FCC)

- 5 Abamectin und Cymiazol werden nacheinander in Propylenglykollaurat unter Erwärmen auf 50°C gelöst. Anschließend wird PEG-35-Rizinusöl zugegeben. Es entsteht eine schwach trübe, gelb-braune Lösung. Ein Teil dieser Lösung ergibt mit zwei Teilen Wasser eine anwendungsfertige Pour-on-Emulsion.

Beispiel 13

1,5 g	Abamectin
30 g	Cymiazol
10 g	PEG-40 Hydriertes Rizinusöl (Emulgin HRE 40)
56 g	Propylenglykollaurat (Lauroglycol FCC)

- 10 Abamectin und Cymiazol werden nacheinander in Propylenglykollaurat unter Erwärmen auf 50°C gelöst. Anschließend wird PEG-40 Hydriertes Rizinusöl zugegeben. Es entsteht eine schwach trübe, gelb-braune Lösung (Emulsionskonzentrat). Ein Teil dieser Lösung ergibt mit zwei Teilen Wasser eine anwendungsfertige Pour-on-Emulsion.

Beispiel 14

1,5 g	Abamectin
30 g	Cymiazol
10 g	Polysorbat 80 (Tween 80)
25 g	Methylisobutylketon
25 g	Isopropylmyristat

Abamectin und Cymiazol werden nacheinander in der Mischung aus Methylisobutylketon und Isopropylmyristat unter Erwärmen auf 50°C gelöst. Anschließend wird Polysorbat 80 zugegeben. Es entsteht eine trübe, gelb-braune Lösung. Ein Teil dieser Lösung ergibt mit zwei Teilen Wasser eine anwendungsfertige Pour-on-Emulsion.

5

Beispiel 15

1,5 g	Abamectin
30 g	Cymiazol
10 g	Polysorbat 60 (Crillet 3 Super)
25 g	Methylisobutylketon
25 g	Isopropylmyristat

Abamectin und Cymiazol werden nacheinander in der Mischung aus Methylisobutylketon und Isopropylmyristat unter Erwärmen auf 50°C gelöst. Anschließend wird Polysorbat 60 zugegeben. Es entsteht eine trübe, gelb-braune Lösung. Ein Teil dieser Lösung ergibt mit zwei Teilen Wasser eine anwendungsfertige Pour-on-Emulsion.

10

Beispiel 16

0,5 g	Ivermectin
10 g	Cymiazol
0,5 g	Triethanolamin
25 g	Isopropylpalmitat
25 g	Isopropanol
25 g	Dünflüssiges Paraffin

Ivermectin, Triethanolamin und Cymiazol werden nacheinander in Isopropanol gelöst. Anschließend werden Isopropylpalmitat und dünflüssiges Paraffin zugegeben. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

Beispiel 17

0,5 g	Moxidectin
10 g	Cymiazol
25 g	Isopropylpalmitat
25 g	Isopropanol
25 g	Mittelkettige Triglyceride (MKT, Miglyol 812)

Moxidectin und Cymiazol werden nacheinander in Isopropanol gelöst. Anschließend werden Isopropylpalmitat und Mittelkettige Triglyceride zugegeben. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

Beispiel 18

0,5 g	Abamectin
10 g	Amitraz
0,5 g	Triethanolamin
25 g	Isopropylmyristat
25 g	Aceton
25 g	Dünnflüssiges Paraffin

- 5 Abamectin, Triethanolamin und Amitraz werden nacheinander in Isopropanol gelöst. Anschließend werden Isopropylmyristat und dünnflüssiges Paraffin zugegeben. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

Biologisches Beispiel

10

In vivo Test an Rindern mit *Boophilus microplus*

- 15 Vor Beginn des Experiments wurden Rinder zwei Wochen lang in Einzelställen gehalten. Nach der Anpassungsphase wurde jedes Rind an den Tagen -24, -21, -19, -17, -14, -12, -10, -7, -5, -3 und -1 mit 5000 Larven (0,25 g) von *Boophilus microplus* (Feldstamm) infestiert, die 7 bis 21 Tage alt waren. Der Tag Null war der Behandlungstag. Vollgesogene Zecken wurden an den Tagen -3 bis Tag 51 nach Behandlung gesammelt.

- 20 Basierend auf der durchschnittlichen Anzahl an den Tagen -3, -2 and -1 gesammelter *Boophilus microplus* Weibchen wurden die Tiere geordnet und in Blocks eingeteilt, deren Anzahl der Zahl

der Versuchsgruppen entsprach. Innerhalb der Blocks wurden die Rinder zufällig den einzelnen Versuchsgruppen zugeordnet.:

Versuch 1:

Gruppe	Anzahl Rinder	Behandlung
A	5	Kontrolle
B	5	Beispiel 5
C	5	Beispiel 6
D	5	Beispiel 1
E	5	Beispiel 2

Versuch 2:

Gruppe	Anzahl Rinder	Behandlung
A	5	Beispiel 3
B	5	Cymiazol mono # 1
C	5	Cymiazol mono # 2
D	5	Kontrolle
E	5	Cymiazol mono # 3
F	5	Beispiel 2
G	5	Abamectin Handelsprodukt
H	5	Beispiel 1
I	5	Beispiel 4

Zusammensetzung der Cymiazol mono Vergleichpräparate (Angaben in % m/V):

10	Cymiazol mono #1	
	Cymiazol	10,0 %
	Triethanolamin	0,5 %
	Isopropanol	24,8 %
	Isopropylmyristat	24,8 %
15	dünnflüssiges Paraffin	24,8 %

Cymiazol mono #2

Cymiazol	10,0 %
Mittelkettige Triglyceride	40,4 %
Isopropylmyristat	40,4 %

5

Cymiazol mono. #3

Cymiazol	5,0 %
Triethanolamin	0,5 %
Isopropanol	26,1 %
Isopropylmyristat	26,1 %
dünnflüssiges Paraffin	26,1 %

10

Die prozentuale Wirksamkeit für jede Behandlung wurde mit Hilfe der folgenden Formel berechnet:

15

$$\text{Prozentuale Wirksamkeit} = 1 - \frac{Ta \times Cb}{Tb \times Ca} \times 100$$

20 Worin:

Ta = durchschnittliche Anzahl Zecken, die von den behandelten Tieren nach der Behandlung gesammelt wurden;

Tb = durchschnittliche Anzahl Zecken, die von den behandelten Tieren während der drei Tage vor der Behandlung gesammelt wurden;

25 Ca = durchschnittliche Anzahl Zecken, die von den Kontroll-Tieren in der Phase nach der Behandlung gesammelt wurden;

Cb = durchschnittliche Anzahl Zecken, die von den Kontroll-Tieren in den drei Tagen vor der Behandlung gesammelt wurden.

30 Die Ergebnisse sind in den Abbildungen dargestellt:

Abb.1: Versuch 1: Prozentuale Wirksamkeit von Cymiazol/Abamectin gegen *Boophilus microplus* bei experimentell infestierten Rindern (arithmetische Mittelwerte für Tag 1 bis Tag 36)

Abb. 2a: Versuch 2: Prozentuale Wirksamkeit von Cymiazol/Abamectin gegen *Boophilus microplus* bei experimentell infestierten Rindern (gleitende Mittelwerte für Tag 3 bis Tag 44)

5 Abb. 2b: Versuch 2: Prozentuale Wirksamkeit von Cymiazol/Abamectin gegen *Boophilus microplus* bei experimentell infestierten Rindern (gleitende Mittelwerte für Tag 3 bis Tag 44)

Patentansprüche

1. Erzeugnisse enthaltend ein makrocyclisches Lacton und ein Amidin in Kombination.
2. Erzeugnisse gemäß Anspruch 1 zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften
5 Anwendung gegen Parasiten bei Tieren.
3. Erzeugnisse gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, enthaltend Abamectin als makrocyclisches Lacton.
4. Erzeugnisse gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, enthaltend Amitraz und/oder Cymiazol als Amidin.
- 10 5. Erzeugnisse gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, enthaltend Abamectin und Cymiazol.
6. Erzeugnisse gemäß einem der vorstehenden Ansprüche zur Anwendung bei Nutztieren.
7. Erzeugnisse gemäß einem der vorstehenden Ansprüche zur Anwendung bei Rindern.
8. Erzeugnisse gemäß einem der vorstehenden Ansprüche zur Aufbringung auf das Fell der
15 Tiere.
9. Erzeugnisse gemäß einem der vorstehenden Ansprüche zur Aufbringung als Spot-on oder Pour-on.
10. Erzeugnisse gemäß einem der vorstehenden Ansprüche zur Aufbringung als Spot-on oder Pour-on nach Verdünnen mit Wasser.
- 20 11. Verwendung von makrocyclischen Lactonen und Amidinen zur Herstellung von Erzeugnissen zur Bekämpfung von Parasiten bei Tieren.
12. Verwendung gemäß Anspruch 11 zur Herstellung von Erzeugnissen zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung gegen Parasiten bei Tieren.
- 25 13. Verfahren zur Bekämpfung von Parasiten bei Tieren, wobei man dem Tier eine wirksame Menge an makrocyclischem Lacton in Kombination mit einer wirksamen Menge Amidin appliziert.

Parasitizide Mittel

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Erzeugnisse enthaltend ein makrocyclisches Lacton und ein Amidin, die sich zur Bekämpfung von Parasiten, insbesondere Ektoparasiten bei Tieren eignen.

Abb. 1:

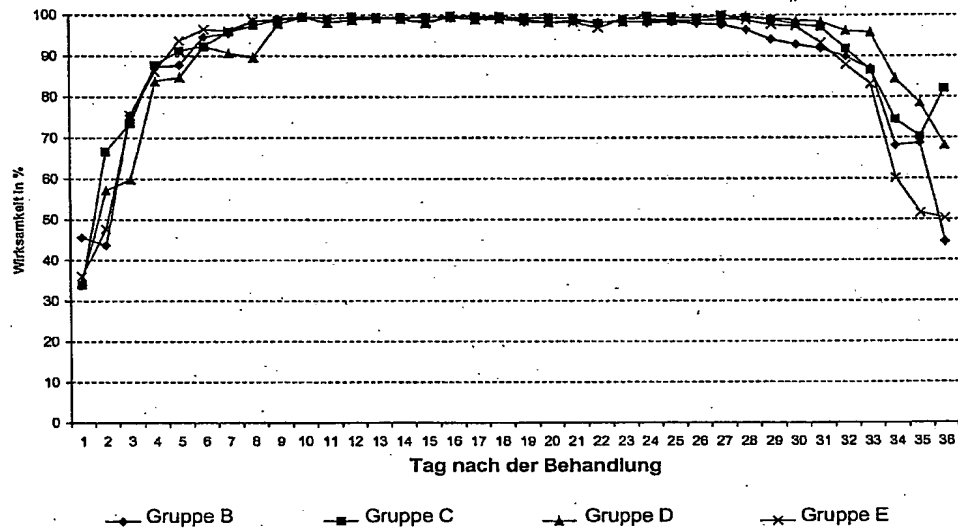


Abb. 2a:

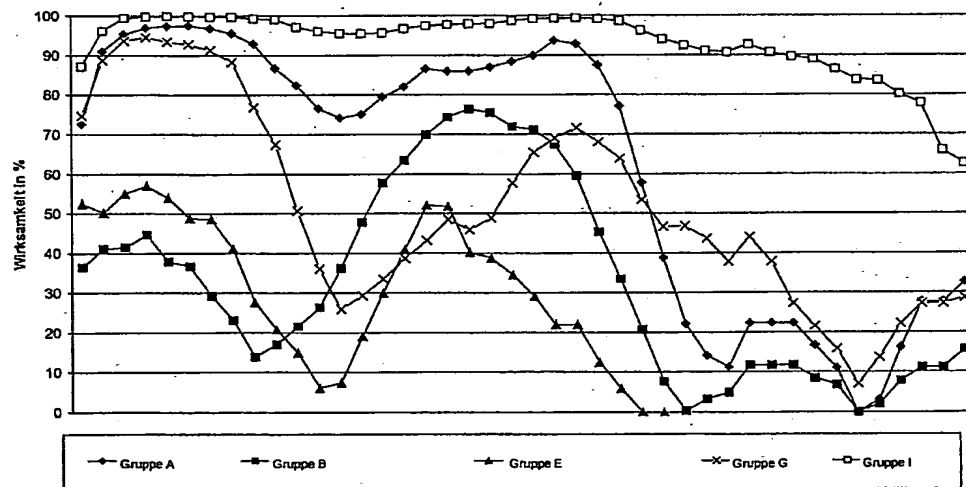


Abb.2b.

